1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Selincro 18 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje nalmefenum 18,06 mg (ve formě nalmefeni hydrochloridum dihydricum).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 60,68 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).
Bílá, oválná, bikonvexní potahovaná tableta 6,0 x 8,75 mm s vyraženým „S“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Selincro je indikován pro snížení spotřeby alkoholu u dospělých pacientů se závislostí na alkoholu, kteří mají vysoké riziko pití (DRL): (viz bod 5.1), bez fyzických abstinenčních symptomů a kteří nevyžadují bezprostřední detoxifikaci.

Přípravek Selincro musí být předepisován pouze ve spojení s trvalou psychosociální podporou zaměřenou na adherenci k léčbě a snižování spotřeby alkoholu.

Léčba přípravkem Selincro má být zahájena pouze u pacientů, u kterých dva týdny po úvodním hodnocení přetrvává vysoké DRL.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Při úvodní návštěvě má být vyhodnocen klinický stav pacienta, alkoholová závislost a stupeň spotřeby alkoholu (na základě údajů nahlášených pacientem). Poté má být pacient požádán, aby zaznamenával svoji spotřebu alkoholu přibližně po dobu dvou týdnů.

Při další návštěvě může být zahájena léčba přípravkem Selincro u pacientů, kteří po těchto dvou týdnech měli nadále vysoké DRL (viz bod 5.1), společně s psychosociální intervencí zaměřenou na podporu adherence k léčbě a snižování spotřeby alkoholu.

Přípravek Selincro je užíván dle potřeby: každý den, kdy si pacient uvědomuje riziko pití alkoholu, má být užita jedna tableta, pokud možno 1–2 hodiny před předpokládaným pitím. Jestliže pacient začal pít alkohol bez užití přípravku Selincro, má jednu tabletu užít co nejdříve.

Maximální dávka přípravku Selincro je jedna tableta denně. Přípravek Selincro může být užíván s jídlem nebo nalačno (viz bod 5.2).

V průběhu pivotních studií bylo největší zlepšení zaznamenáno během prvních 4 týdnů. Odpověď pacienta na léčbu a potřeba pokračující farmakoterapie má být pravidelně (např. měsíčně) vyhodnocována (viz bod 5.1). Lékař má nadále hodnotit pacientův vývoj ve snižování spotřeby alkoholu, celkové fungování, adherenci k léčbě a jakékoli možné nežádoucí účinky. Klinické údaje vztahující se k užívání přípravku Selincro za randomizovaných kontrolovaných podmínek jsou dostupné po dobu 6 až 12 měsíců. Opatrnost je doporučena, pokud je přípravek Selincro předepisován déle než 1 rok.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (≥ 65 let)
Pro tuto skupinu pacientů se nevyžaduje úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin se nevyžaduje úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater
U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater se nevyžaduje úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Selincro u dětí a dospívajících < 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 5.1).

Způsob podání

Přípravek Selincro je určen k perorálnímu podání.
Potahovaná tableta musí být polknuta celá.
Potahovaná tableta se nesmí dělit nebo drtit, protože nalmefen může při přímém kontaktu s kůží vyvolat kožní senzibilizaci (viz bod 5.3).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti užívající opioidní agonisty (jako jsou opioidní analgetika, opioidy pro substituční terapii s opioidními agonisty (např. methadon) nebo parciální agonisté (např. buprenorphin)) (viz bod 4.4).

Pacienti se současnou nebo nedávnou závislostí na opioidech.

Pacienti s akutními příznaky z vysazení opioidů.

Pacienti, u nichž je podezření na současné užívání opioidů.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace).

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR <30 ml/min na 1,73 m^2).

Pacienti s akutními abstinenčními příznaky z vysazení alkoholu (včetně halucinací, záchvatů a deliria tremens) v nedávné anamnéze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Selincro není určen pacientům s léčebným cílem bezprostřední abstinence. Snížení spotřeby alkoholu je mezistupněm na cestě k abstinenci.

Podávání opioidů

V naléhavých situacích, kdy musí být pacientovi léčenému přípravkem Selincro podány opioidy, může být k získání požadovaného účinku množství opioidů vyšší než obvykle. Pacient musí být pečlivě sledován, zda se u něj neprojeví příznaky respiračního útlumu jako následek užívání opioidů, případně i další nežádoucí účinky.

Pokud je nutné podat opioidy v naléhavých situacích, jejich dávka musí být vždy individuálně přizpůsobena. Pokud je zapotřebí podat neobvykle vysoké dávky, pacient musí být pečlivě sledován.

Užívání přípravku Selincro má být dočasně přerušeno 1 týden před předpokládaným užitím opioidů, např. opioidních analgetik při plánovaném chirurgickém výkonu.
Předepisující lékař musí uvědomit pacienta, že je důležité informovat zdravotníky o poslední užité dávce přípravku Selincro v případě potřeby podání opioidů.

Je zapotřebí opatrnosti při užívání přípravků s obsahem opioidů (např. antitusika, opioidní analgetika (viz bod 4.5)).

Komorbidita

Psychiatrická onemocnění
V klinických studiích byly hlášeny psychiatrické účinky (viz bod 4.8). Pokud se u pacientů objeví psychiatrické příznaky, které nejsou spojovány se zahájením léčby přípravkem Selincro a/nebo nejsou přechodné, předepisující lékař má posoudit alternativní příčiny příznaků a zvážit další pokračování léčby.
Přípravek Selincro nebyl zkoumán u pacientů s nestabilizovaným psychiatrickým onemocněním.
Je zapotřebí opatrnosti, pokud je přípravek Selincro předepisován pacientům s komorbidním psychiatrickým onemocněním, jako např. s depresí.

Užíváním nalmefenu se nesnižuje zvýšené riziko sebevraždy u osob závislých na alkoholu a na návykových látkách s doprovodnou depresí nebo bez ní.

Záchvatová onemocnění
Omezené jsou zkušenosti s léčbou pacientů se záchvaty v anamnéze, včetně záchvatů při abstinenčních příznacích z vysazení alkoholu.
Je zapotřebí opatrnosti, pokud je u takových pacientů zahajována léčba s cílem snížit spotřebu alkoholu.

Porucha funkce ledvin nebo jater
Přípravek Selincro se ve velké míře metabolizuje v játrech a vylučuje se převážně močí. Je proto zapotřebí opatrnosti, např. prostřednictvím častějšího sledování, pokud je přípravek Selincro předepisován pacientům s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin.

Je potřeba opatrnosti, pokud je přípravek Selincro předepisován pacientům se zvýšenou hladinou jaterních enzymů ALT nebo AST (≥3krát oproti hodnotě horní hranice normálního rozmezí). Takoví pacienti nebyli zahrnuti do klinického výzkumného programu.

Starší pacienti (≥ 65 let)

Klinické zkušenosti s léčbou přípravkem Selincro u pacientů se závislostí na alkoholu ≥ 65 let jsou omezené.

Je zapotřebí opatrnosti při předepisování přípravku Selincro pacientům ≥ 65 let (viz body 4.2 a 5.2).

Jiné

Je zapotřebí opatrnosti, pokud je přípravek Selincro podáván současně se silným inhibitorem UGT2B7 (viz bod 4.5).

Laktosa

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné *in vivo* studie interakcí.

Na základě *in vitro* studií se nepředpokládají žádné klinicky významné interakce mezi nalmefenem nebo jeho metabolity a současně užívanými léčivými přípravky metabolizovanými nejčastějšími enzymy CYP450 a UGT nebo membránovými přenašeči. Současné podání s léčivými látkami, které jsou silnými inhibitory enzymu UGT2B7 (např. diklofenak, flukonazol, medroxyprogesteron-acetát, kyselina meklofenamová) může významně zvýšit expozici nalmefenem. Je nepravděpodobné, že k tomu dojde v případě příležitostného užití, ale pokud je zahájena dlouhodobá současná léčba silnými inhibitory UGT2B7, potenciál ke zvýšené expozici nalmefenem nemůže být vyloučen (viz bod 4.4). Naopak současné podání s induktorem enzymu UGT (např. dexamethason, fenobarbital, rifampicin, omeprazol) může potenciálně vést k subterapeutickým plazmatickým koncentracím nalmefenu.

Pokud je přípravek Selincro užíván současně s opioidními agonisty (např. některé léčivé přípravky proti kašli a nachlazení, některá antidiaroika a opioidní analgetika), je možné, že jejich účinek nebude dostatečný.

Farmakokinetická interakce mezi nalmefenem a alkoholem není klinicky významná. Zdá se, že po užití nalmefenu je možné pozorovat mírné narušení kognitivních funkcí a psychomotorického výkonu. Avšak tento účinek kombinace nalmefenu a alkoholu nepřevyšuje jednotlivé účinky každé z látek užitých samostatně.

Současné užití alkoholu a přípravku Selincro nezabrání intoxikačním účinkům alkoholu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání nalmefenu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Selincro se v těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování nalmefenu/metabolitů do mléka (viz bod 5.3). Není známo, zda se nalmefen vylučuje do lidského mateřského mléka.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Selincro.

Fertilita

Ve studiích fertility u potkanů nebyl zaznamenán vliv nalmefenu na fertilitu, páření, březost nebo parametry spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Po podání nalmefenu se mohou objevit následující nežádoucí účinky, jako např. poruchy pozornosti, poruchy vidění, abnormální pocity, nauzea, závratě, somnolence, insomnie a bolest hlavy (viz bod 4.8). Většina těchto reakcí byla mírné nebo střední povahy, vyskytly se na počátku léčby a trvaly krátkou dobu.

Přípravek Selincro tudíž může mít malý až střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje a pacienti mají postupovat obezřetně zejména při zahájení léčby přípravkem Selincro.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Četnosti nežádoucích účinků uvedených v tabulce 1 byly spočítány na základě tří randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií u pacientů se závislostí na alkoholu.

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly nauzea, závratě, insomnie a bolest hlavy. Většina těchto reakcí byla mírné nebo střední povahy, vyskytly se na počátku léčby a trvaly krátkou dobu.

V klinických studiích byly hlášeny stavy zmatenosti a vzácně halucinace a disociace. Většina těchto reakcí byla mírné nebo střední povahy, vyskytly se na počátku léčby a trvaly krátkou dobu (několik hodin až několik dní). Většina těchto nežádoucích účinků vymizela během pokračování léčby a nevyskytla se při opakovaném podávání. I když tyto účinky trvaly všeobecně krátkou dobu, mohly představovat alkoholovou psychózu, příznaky z vysazení nebo komorbidní psychiatrické onemocnění.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Četnosti jsou definovány jako: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1. Četnosti nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	*Četnost*	*Nežádoucí účinek*
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Insomnie
	Časté	Poruchy spánku
		Stavy zmatenosti
		Neklid
		Pokles libida (včetně ztráty libida)
	Méně časté	Halucinace (včetně halucinací sluchových, hmatových, zrakových a somatických)
		Disociace
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Závrať
		Bolest hlavy
	Časté	Somnolence
		Tremor
		Poruchy pozornosti
		Parestezie
		Hypestezie
Poruchy oka	Není známo	Poruchy vidění (většinou přechodné)
Srdeční poruchy	Časté	Tachykardie
		Palpitace
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea
	Časté	Zvracení
		Sucho v ústech
		Průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Hyperhidróza
	Není známo	Angioedém
		Kopřivka
		Pruritus
		Vyrážka
		Erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Svalové spasmy
	Není známo	Myalgie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
		Astenie
		Malátnost
		Abnormální pocity
Vyšetření	Časté	Snížení tělesné hmotnosti

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48

100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Ve studii u pacientů s diagnózou patologického hráčství byly zkoumány dávky nalmefenu až do výše 90 mg/den po dobu 16 týdnů. Ve studii u pacientů s intersticiální cystitidou bylo 20 pacientům podáváno 108 mg nalmefenu denně po dobu delší než 2 roky. Při požití jednotlivé dávky 450 mg nalmefenu nebyly zaznamenány změny krevního tlaku, tepu, dechové frekvence ani tělesné teploty.

Nebyly pozorovány žádné neobvyklé nežádoucí účinky za popsaných okolností, ovšem zkušenosti jsou omezené.

Ke zvládnutí předávkování se doporučuje sledovat pacienta a zavést symptomatická opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva nervového systému, léčiva k terapii závislosti na alkoholu. ATC kód: N07BB05

Mechanismus účinku

Nalmefen je modulátor opioidního systému s výrazným účinkem na receptory μ, δ a κ.
- Studie *in vitro* prokázaly, že nalmefen je selektivní ligand opioidního receptoru s antagonistickým účinkem na receptory μ, δ a s parciálně agonistickým účinkem na receptor κ.
- Studie *in vivo* prokázaly, že nalmefen snižuje spotřebu alkoholu, patrně modulací kortiko-mesolimbických funkcí.

Údaje z předklinických studií, klinických studií a z literatury nenaznačují žádnou formu závislosti ani potenciál ke zneužívání přípravku Selincro.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Selincro ve snižování spotřeby alkoholu u pacientů se závislostí na alkoholu (podle DSM-IV) byla hodnocena ve dvou studiích účinnosti. Byli vyloučeni pacienti s deliriem tremens, halucinacemi, záchvaty, významnou psychiatrickou komorbiditou nebo s významnými odchylkami ve funkci jater v anamnéze a dále ti, kteří měli významné odvykací příznaky při screeningu nebo randomizaci. Většina (80 %) zavzatých pacientů měla vysoké nebo velmi vysoké DRL (spotřeba alkoholu >60 g/den u mužů a >40 g/den u žen podle WHO definice DRL) při screeningu, z nichž 65 % setrvalo s vysokým nebo velmi vysokým DRL v období mezi screeningem a randomizací.

Obě studie byly randomizované, dvojitě zaslepené, s paralelní skupinou a kontrolované placebem. Po šesti měsících léčby byli pacienti, kteří užívali přípravek Selincro, re-randomizováni do skupiny užívající placebo nebo přípravek Selincro po dobu jednoho měsíce (run-out). Účinnost přípravku Selincro byla též hodnocena v další randomizované, dvojitě zaslepené studii s paralelní skupinou, kontrolované placebem, která trvala jeden rok. Do všech studií bylo zařazeno celkem 1941 pacientů, z nichž bylo 1144 léčeno přípravkem Selincro v dávce 18 mg dle potřeby.

Při vstupní kontrole byl posuzován klinický stav pacienta, sociální situace a vzorec užívání alkoholu (na základě údajů od pacienta). Při randomizační kontrole, která proběhla o 1 až 2 týdny později, a

během které bylo znovu hodnoceno DRL, byla zahájena léčba přípravkem Selincro současně s psychosociální intervencí (BRENDA) zaměřenou na adherenci k léčbě a snížení spotřeby alkoholu. Přípravek Selincro byl předepisován podle potřeby, což u pacientů užívajících Selincro představovalo užití tohoto přípravku v průměru přibližně polovinu dní strávených ve studii.

Účinnost přípravku Selincro byla měřena dvěma primárními cíli: změnou od počátku do šestého měsíce v počtu dní s velmi vysokou konzumací za měsíc (heavy drinking days – HDDs) a změnou od počátku do šestého měsíce v celkové denní spotřebě alkoholu (total alcohol consumption – TAC). HDD bylo definováno jako den se spotřebou čistého alkoholu ≥60 g u mužů a ≥40 g u žen.

K významnému snížení počtu HDD a TAC došlo u některých pacientů v období mezi úvodní návštěvou (screeningem) a randomizací vlivem nefarmakologických účinků.

V období mezi screeningem a randomizací výrazně snížilo spotřebu alkoholu 18 % z celkového počtu pacientů (n=579) ve studii 1 a 33 % z celkového počtu pacientů (n=655) ve studii 2. Co se týče pacientů s vysokým nebo velmi vysokým DRL v počátku, 35 % z nich vykázalo zlepšení vlivem nefarmakologických účinků v období mezi úvodní návštěvou (screeningem) a randomizací. Při randomizaci tito pacienti konzumovali tak malé množství alkoholu, že u nich byl už jen omezený prostor pro další zlepšování (tzv. floor efekt). Pacienti, kteří setrvali s vysokým nebo velmi vysokým DRL při randomizaci, byli tudíž definováni post-hoc jako cílová populace. V této post-hoc populaci byl léčebný účinek větší, než který byl dosažen u celého souboru.

Klinická účinnost a její relevance k přípravku Selincro byly analyzovány u pacientů s vysokým nebo velmi vysokým DRL při screeningu a randomizaci. V úvodu měli pacienti průměrně 23 HDD za měsíc (11 % pacientů mělo méně než 14 HDD za měsíc) a spotřebu 106 g/den. Většina pacientů měla nízkou nebo střední úroveň závislosti na alkoholu podle Škály závislosti na alkoholu (55 % pacientů se skórem v rozmezí 0-13 a 36 % pacientů se skórem v rozmezí 14-21).

Post-hoc analýza účinnosti u pacientů, kteří setrvali s vysokým nebo velmi vysokým DRL při randomizaci

Ve studii 1 byl podíl pacientů, kteří ze studie odstoupili, vyšší ve skupině s přípravkem Selincro než ve skupině s placebem (50 % proti 32 %). HDD bylo na počátku 23 dnů/měsíc ve skupině s přípravkem Selincro (n=171) a 23 dnů/měsíc na počátku ve skupině s placebem (n=167). U pacientů, kteří pokračovali ve studii a jsou pro ně údaje o účinnosti v šestém měsíci, byl počet HDD 9 dnů/měsíc ve skupině s přípravkem Selincro (n=85) a 14 dnů/měsíc ve skupině s placebem (n=114). TAC bylo na počátku 102 g/den ve skupině s přípravkem Selincro (n=171) a 99 g/den na počátku ve skupině s placebem (n=167). U pacientů, kteří pokračovali ve studii a jsou pro ně údaje o účinnosti v šestém měsíci, byla hodnota TAC 40 g/den ve skupině s přípravkem Selincro (n=85) a 57 g/den ve skupině s placebem (n=114).

Ve studii 2 byl podíl pacientů, kteří ze studie odstoupili, vyšší ve skupině s přípravkem Selincro než ve skupině s placebem (30 % proti 28%). HDD bylo na počátku 23 dnů/měsíc ve skupině s přípravkem Selincro (n=148) a 22 dnů/měsíc na počátku ve skupině s placebem (n=155). U pacientů, kteří pokračovali ve studii a jsou pro ně údaje o účinnosti v šestém měsíci, byl počet HDD 10 dnů/měsíc ve skupině s přípravkem Selincro (n=103) a 12 dnů/měsíc ve skupině s placebem (n=111). TAC bylo na počátku 113 g/den ve skupině s přípravkem Selincro (n=148) a 108 g/den na počátku ve skupině s placebem (n=155). U pacientů, kteří pokračovali ve studii a jsou pro ně údaje o účinnosti v šestém měsíci, byla hodnota TAC 44 g/den ve skupině s přípravkem Selincro (n=103) a 52 g/den ve skupině s placebem (n=111).

Analýzu respondérů ze souhrnných dat z obou studií uvádí tabulka 2.

Tabulka 2. Výsledky souhrnné analýzy respondérů u pacientů s vysokým nebo velmi vysokým DRL při screeningu nebo randomizaci

Odezva[a]	Placebo	Nalmefen	Poměr podílů pravděpodobností (95% CI)	Hodnota p
TAC R70[b]	19,9 %	25,4 %	1,44 (0,97; 2,13)	0,067
0-4 HDD[c]	16,8 %	22,3 %	1,54 (1,02; 2,35)	0,040

a Analýza považuje pacienty, kteří odstoupili, za non-respondéry
b ≥70 % snížení TAC v šestém měsíci proti úvodní hodnotě (měsíc je období 28 dnů)
c 0 až 4 HDD/měsíc v šestém měsíci (měsíc je období 28 dnů)

Jsou dostupné omezené údaje pro přípravek Selincro v měsíčním sledovaném období po ukončení studie.

Roční studie
Studie zahrnuje celkem 665 pacientů, 52 % z těchto pacientů mělo vysoké nebo velmi vysoké DRL na počátku; z těchto pacientů jich 52 % (27 % pacientů z celého souboru) setrvalo s vysokým nebo velmi vysokým DRL při randomizaci. V této post-hoc cílové populaci přerušilo studii 45 % pacientů užívajících nalmefen ve srovnání s 31 %, kteří užívali placebo. HDD bylo na počátku 19 dnů/měsíc ve skupině s přípravkem Selincro (n=141) a 19 dnů/měsíc na počátku ve skupině s placebem (n=42). U pacientů, kteří pokračovali ve studii a jsou pro ně údaje o účinnosti po jednom roce, byl počet HDD 5 dnů/měsíc ve skupině s přípravkem Selincro (n=78) a 10 dnů/měsíc ve skupině s placebem (n=29). TAC bylo na počátku 100 g/den ve skupině s přípravkem Selincro (n=141) a 101 g/den na počátku ve skupině s placebem (n=42). U pacientů, kteří pokračovali ve studii a jsou pro ně údaje o účinnosti po jednom roce, byla hodnota TAC 24 g/den ve skupině s přípravkem Selincro (n=78) a 47 g/den ve skupině s placebem (n=29).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Selincro u všech podskupin pediatrické populace pro léčbu alkoholové závislosti (viz bod 4.2 Informace o podávání u pediatrické populace).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Nalmefen je rychle absorbován po užití jednotlivé perorální dávky 18,06 mg s dosažením nejvyšší koncentrace C_{max}=16,5 ng/ml za zhruba 1,5 hodiny a hodnotou AUC=131 ng*h/ml.
Absolutní perorální biologická dostupnost nalmefenu je 41 %. Požití potravy s vysokým obsahem tuků zvyšuje celkovou expozici (AUC) o 30 % a nejvyšší koncentraci (C_{max}) o 50 %; čas k dosažení nejvyšší hladiny (t_{max}) je prodloužen o 30 min (t_{max}=1,5 hodiny). Tato změna se nepovažuje za klinicky relevantní.

Distribuce

Průměrný podíl nalmefenu vázaného na plazmatické bílkoviny je přibližně 30 %. Odhadovaný distribuční objem (V_d/F) je přibližně 3200 l.
Studie obsazenosti receptorů prováděné metodou PET po užití jednotlivé a opakované dávky 18,06 mg nalmefenu denně ukázaly 94% až 100% obsazenost receptorů během 3 hodin po užití dávky, což svědčí pro rychlý průnik nalmefenu hematoencefalickou bariérou.

Biotransformace

Při perorálním podání nalmefen podléhá extenzivnímu, rychlému metabolismu na hlavní metabolit nalmefen 3-O-glukuronid. Konverze probíhá primárně prostřednictvím enzymu UGT2B7 a z menší části s přispěním enzymů UGT1A3 a UGT1A8. Malá část nalmefenu je přeměněna sulfonací na nalmefen 3-O-sulfát a na nornalmefen pomocí CYP3A4/5. Nornalmefen je dále přeměňován na nornalmefen 3-O-glukuronid a nornalmefen 3-O-sulfát. Metabolity se významně nepodílejí na farmakologickém účinku na opioidní receptory u lidí, s výjimkou nalmefen 3-O-sulfátu, který má účinnost srovnatelnou s nalmefenem. Avšak nalmefen 3-O-sulfát dosahuje koncentrace nižší než 10 % nalmefenu a tedy se nepovažuje za významný pro celkový farmakologický účinek nalmefenu.

Eliminace

Metabolismus prostřednictvím glukuronidové konjugace je primárním mechanismem pro clearance nalmefenu, renální exkrece je hlavní cestou eliminace nalmefenu a jeho metabolitů. 54 % celkové dávky je vyloučeno do moči jako nalmefen 3-O-glukuronid, zatímco nalmefen a jeho další metabolity jsou přítomné v moči v množství menším než 3 % (jednotlivě).
Perorální clearance nalmefenu (CL/F) byla odhadnuta na 169 l/hod a terminální poločas na 12,5 hodiny.
Z údajů o distribuci, metabolismu a exkreci vyplývá, že nalmefen má vysoký podíl jaterní extrakce.

Linearita/nelinearita

Nalmefen má lineární farmakokinetický profil nezávislý na dávce v rozmezí 18,06 mg až 72,24 mg se 4,4násobným zvýšením C_{max} a 4,3násobným zvýšením $AUC_{0\text{-}tau}$ (při ustáleném stavu nebo blízko tomuto stavu).
Nalmefen nevykazuje žádné podstatné rozdíly ve farmakokinetice z hlediska pohlaví, věku a etnických skupin.
Avšak velikost těla patrně mírně ovlivňuje clearance nalmefenu (clearance roste se zvyšující se velikostí těla), nepovažuje se to ale za klinicky významné.

Porucha funkce ledvin

Podání jedné perorální dávky 18,06 mg nalmefenu pacientům s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin, klasifikovanou pomocí odhadované glomerulární filtrace, mělo za následek zvýšení expozice nalmefenu oproti zdravým subjektům. Pro pacienty s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin byla AUC nalmefenu 1,1krát, 1,4krát a 2,4krát vyšší (v uvedeném pořadí). Dále byly u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin až 1,6krát vyšší C_{max} a eliminační poločas nalmefenu. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny t_{max} v žádné ze skupin.
Pro neaktivní hlavní metabolit nalmefen 3-O-glukuronid byly AUC a C_{max} až 5,1krát a 1,8krát vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (v uvedeném pořadí) (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce jater

Podání jednotlivé dávky 18,06 mg nalmefenu pacientům s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater se projevilo zvýšenou expozicí ve srovnání se zdravými dobrovolníky. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater se expozice zvýšila 1,5x a perorální clearance se snížila o přibližně 35 %. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se expozice zvýšila 2,9x podle AUC a 1,7x podle C_{max}, zatímco perorální clearance se snížila přibližně o 60 %. Nebyly zjištěny klinicky významné změny t_{max} a eliminačního poločasu pro žádnou z uvedených skupin pacientů.
Farmakokinetické údaje po perorálním podání nalmefenu pacientům s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici (viz body 4.3 a 4.4).

Starší pacienti

Nebyla provedena studie s perorálním podáním u pacientů ≥65 let. Studie s intravenózním podáním ukázala, že ve farmakokinetice u starších osob nebyly významné změny oproti mladším dospělým osobám (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nalmefen má senzibilizační potenciál při lokálním podání na kůži podle testu místních lymfatických uzlin u myší.

Studie u zvířat nenaznačují přímé škodlivé účinky vzhledem k fertilitě, těhotenství, embryonálnímu/fetálnímu vývoji, porodu, ani postnatálnímu vývoji.

Ve studiích embryo-fetální vývojové toxicity u králíků byly pozorovány účinky na plod ve smyslu snížené hmotnosti plodu a opožděné osifikace bez velkých abnormalit. Hodnota AUC při hladině s nezaznamenaným škodlivým účinkem (NOAEL) byla pro tyto účinky pod expozicí při doporučené klinické dávce.
V pre/postnatálních studiích toxicity u potkanů byl pozorován zvýšený počet potratů a snížená postnatální životaschopnost. Tento účinek je považován za nepřímý účinek související s toxicitou u samic.

Studie u potkanů prokázaly exkreci nalmefenu nebo jeho metabolitů do mléka.

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity nebo hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulosa
Laktosa
Krospovidon typ A
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa
Makrogol 400
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr: průhledné PVC/PVdC-Al blistry v krabičkách
Velikost balení: 7, 14, 28, 42, 49 a 98 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/815/001 7 tablet
EU/1/12/815/002 14 tablet
EU/1/12/815/003 28 tablet
EU/1/12/815/004 42 tablet
EU/1/12/815/005 98 tablet
EU/1/12/815/006 49 tablet

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. února 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 10. listopadu 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

05/2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu.